FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N° 186

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

MARC Roger

Né le 16 novembre 1939 à Plobannalec (29)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1966

A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN ASSOCIE A UNE PERI-ARTERITE NOUEUSE.

Président : M. MERKLEN, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

MARC Roger

Né le 16 novembre 1939 à Plobannalec (29)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN ASSOCIE A UNE PERI-ARTERITE NOUEUSE.

Président : M. MERKLEN, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme.

A mes Enfants.

A mes parents.

En témoignage de ma grande affection.

A mes frères.

A ma soeur.

A mon beau-frère et leurs enfants.

A mes beaux-parents.

A tous mes beaux-frères et belles-soeurs.

A tous mes parents et amis.

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur MERKLEN F.P.

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée à la Faculté de Médecine de Paris.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LUTIER.

Médecin-Chef de l'Hôpital d'Elbeuf.

Il m'a beaucoup appris tant sur le plan théorique que pratique, dans l'art de la médecine.

En témoignage de ma très vive reconnaissance.

P L A N

I - INTRODUCTION.

II - BREF RAPPEL DU SYNDROME DE GOUGEROT - SJOGREN.

III- BREF RAPPEL DE LA PERI-ARTERITE NOUEUSE.

IV - OBSERVATION CLINIQUE.

1 - Histoire de la maladie.

2 - Hospitalisation à l'Hôpital d'Elbeuf

A - Syndrome de Gougerot Sjögren

B - Syndrome neurologique

C - Evolution

D - Autopsie

E - Tableau des examens paracliniques.

V - DISCUSSION DE L'OBSERVATION.

1 - La polyarthrite chronique évolutive

2 - La péri-artérite noueuse.

3 - A quoi peut-on attribuer l'effondrement des gamma-globulines ?

4 - Que penser du purpura et de la phlébite ?

VI- LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN DANS LE CADRE DES MALADIES DITES DU COLLAGENE

VII- LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES DU PROBLEME

VIII- CONCLUSION.

oOo

I - INTRODUCTION

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est un syndrome actuellement bien connu et bien défini, dont la pathogénie, restée longtemps inconnue et discutée, n'est pas encore totalement élucidée.

Parce que les signes oculaires étaient au premier plan, le syndrome de Gougerot-Sjögren fut considéré dans le passé comme une maladie ophtalmologique, et c'était habituellement les ophtalmologistes qui étaient consultés en premier. Par la suite on découvrit que ce syndrome était souvent associé à d'autres maladies : polyarthrite chronique évolutive, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, péri-artérite noueuse, cirrhose, purpura de Waldenström. Ce fait attira l'attention sur sa nature de maladie de système.

Le cas que nous rapportons ici, est celui d'une femme de 67 ans qui présente un syndrome de Gougerot-Sjögren associé à une polyarthrite chronique évolutive et à une péri-artérite noueuse.

oOo

II - BREF RAPPEL DU SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN

Sur le plan clinique :

Le syndrome de Gougerot-Sjögren associe des manifestations oculaires, des signes buccopharyngés, une atteinte des différentes muqueuses de l'organisme, des manifestations cutanées et articulaires, des signes d'atteinte générale.

Les signes oculaires traduisent l'existence d'une kérato-conjonctivite sèche, en général bilatérale, avec sensation de brûlures oculaires, de corps étranger conjonctival, de sécheresse oculaire, parfois de photophobie. La malade ne pleure plus même sous l'effet d'excitations physiques. Les paupières sont souvent atteintes de blépharite, les conjonctives sont rouges, sèches, dépolies. En résumé, c'est "un oeil triste sans larmes". On apprécie le degré de la kérato-conjonctivite sèche par les tests de Schirmer classique et modifié, par le test de la coloration au rose bengale.

Les signes bucco-pharyngés souvent au premier plan du tableau clinique, sont la conséquence d'une sécheresse intense de toute la cavité buccale en rapport avec un tarissement des glandes salivaires. La malade a l'impression d'avoir "une langue de bois", et a de grosses difficultés à absorber ses aliments. Lèvres, gencives et muqueuses buccales sont rouges vermicées, siège d'excoriations et de dépôts fibrineux.

Les dents manquent souvent. Très fragiles, elles se sont fragmentées en petits éclats jusqu'à disparition complète.

Les glandes salivaires, suivant le stade évolutif sont :

- hypertrophiées lors de véritables poussées fluxionnaires, enflammées;
- indurées, hypertrophiées en amande, traduisant le développement d'une sclérose ;

- ou au contraire atrophiées, devenues imperceptibles à la palpation.

Le degré de tarissement des glandes salivaires est apprécié par le test du morceau de sucre, l'état des glandes par la sialographie, l'analyse de la sécrétion salivaire et la biopsie.

L'atteinte des muqueuses est plus ou moins générale. On peut noter une atteinte :

- des muqueuses respiratoires : nez sec, rhinite atrophique, atteinte bronchique, laryngites à répétitions,
- des muqueuses digestives : atrophie gastrique, hypochlorhydrie. Sécheresse ano-rectale se traduisant par de la constipation. Participation pancréatique donnant parfois une diarrhée avec stéatorrhée,
- des muqueuses génito-urinaires.

Les manifestations cutanées sont essentiellement la diminution de la sécrétion sudorale et l'atrophie cutanée avec parfois ichtyose, lichénification, kératose. Il y a également atteinte des phanères : alopécie, altérations des ongles.

Les manifestations articulaires évoluent ainsi :

D'abord arthralgies sur un mode fluxionnaire rappelant le R.A.A.

Puis arthrites sub-aiguës des gros articles.

Peu à peu, véritable polyarthrite chronique évolutive.

Les signes généraux sont le fébricule à 38°, l'amaigrissement, l'asthénie.

Sur le plan biologique :

Vitesse de sédimentation accélérée d'une façon constante.

Anémie hypochrome.

Hypo-protidémie avec inversion du rapport sérine/globuline par l'augmentation des gamma-globulines.

oOo

III - BREF RAPPEL DE LA PERI-ARTERITE NOUEUSE

Sur le plan clinique :

La maladie associe des signes de localisations diverses, à un syndrome général. Les localisations peuvent être cutanéo-muqueuses, nerveuses, musculaires et articulaires, viscérales.

Les manifestations cutanées sont essentiellement les nodules cutanés et les livedo inflammatoires racemosa ou reticularis, accessoirement des oedèmes localisés, des érythèmes divers, une cyanose des extrémités, un purpura, une pigmentation, des lésions érythémato-squameuses, des papules, des vésicules, des bulles, des gangrènes. Les muqueuses peuvent être le siège de nodules, de papules, de vésicules, de bulles, d'érosions, d'ulcérations nécrotiques. Des adénopathies dures, mobiles, douloureuses peuvent s'observer.

Les manifestations nerveuses consistent le plus souvent en mononévrites et en polynévrites.

Les mononévrites siègent le plus souvent aux nerfs cubital, radial, médian, tibiaux, parfois aux nerfs crâniens.

Les polynévrites sont le plus souvent sensitivo-motrices.

Des manifestations centrales sont plus rares : hémiplégie, paraplégie, épilepsie, hémorragies méningées ou cérébro-méningées.

Les troubles oculaires sont le décollement de la rétine, les nodules dysoriques de la rétine, parfois ophtalmoplégies externe et interne, hémianopsie, abolition du réflexe photo-moteur, thrombose de l'artère centrale de la rétine.

Les manifestations musculaires s'associent généralement à la polynévrite : myalgies, myasthénie, altérations électromyographiques identiques à celle de la dermato-myosite.

Les signes articulaires sont de trois sortes : arthralgies des grosses et moyennes articulations : réactions inflammatoires aiguës comparables à celles du R.A.A. ; réactions chroniques pouvant donner ankyloses et déformations irréductibles.

Les manifestations viscérales intéressent :

Le rein : protéinurie fréquente, hématuries microscopiques constantes, parfois hématurie macroscopique. Le syndrome oedémateux est rare, le syndrome azotémique plus souvent rencontré. L'insuffisance rénale est variable.

Le coeur et les vaisseaux : hypertension artérielle, tachycardie, coronarite, myocardite. Le plus souvent il s'agit d'une insuffisance cardiaque gauche évoluant vers l'insuffisance cardiaque globale.

L'appareil digestif : crises aiguës simulant un syndrome chirurgical. Possibilité d'atteinte hépatique jusqu'à la cirrhose.

Les poumons : crises d'asthme avec parfois épanchements pleuraux et images radiologiques pulmonaires sous forme d'infiltrats transitoires de type löfflerien.

Le syndrome général comprend une fièvre à 38°, parfois à 39 ou 40°, une asthénie intense, un amaigrissement rapide, une pâleur considérable.

Sur le plan biologique :

L'hémogramme montre une anémie moyenne le plus souvent mais pouvant être sévère, une leucocytose allant de 20.000 à 60.000 globules blancs, avec polynucléose et souvent éosinophilie entre 10 et 80 %.

La V.S. est accélérée.

L'électrophorèse montre une augmentation des alpha 2 globulines et surtout des gamma-globulines.

On note aussi une élimination massive des 17 cétostéroïdes lors des poussées évolutives.

oOo

IV - OBSERVATION CLINIQUE

1 - Histoire de la maladie

1963. Mademoiselle B. Th., 65 ans, est atteinte d'un syndrome de Gougerot-Sjögren qui évolue depuis 1939. Ce syndrome est constitué d'un tarissement des sécrétions lacrymales ayant déterminé un ulcère de la cornée à droite et une kératite à gauche, un tarissement des glandes salivaires avec ulcération buccale, mais sans tuméfaction parotidienne, ni sous-maxillaire. Elle est atteinte de polyarthralgies survenant par poussées, pouvant durer plusieurs semaines, atteignant le plus souvent les genoux et les coudes. Il existe également des cervicalgies et des lombalgies. Il n'y a pas d'atteinte des articulations digitales. Au cours de ces arthralgies, il n'y a pas de modifications apparentes des articulations, ni de manifestations inflammatoires. Elle présente également des accès bronchitiques et des congestions pulmonaires très fréquentes, tous les hivers depuis 1939.

Depuis 7 ans, elle présente des épisodes de diarrhée fréquente, avec 10 à 12 selles par jour, parfois selles glaireuses, sanglantes, mais aussi selles liquides. Ces poussées durent plusieurs semaines et surviennent souvent avec des épreintes. Entre les périodes de diarrhées, la malade a 2 ou 3 selles par jour. Ces troubles intestinaux amènent l'admission de la malade en milieu hospitalier où sont pratiquées des radiographies. Les radiographies de l'estomac montrent un aspect tubulé souple de celui-ci avec conservation apparente du relief muqueux. Le transit du grêle montre une progression rapide de la tête barytée dans les 10 premières minutes, puis un arrêt sensiblement à la jonction jéjuno-iliale, puis une reprise du transit pour aboutir à la région coecale en 5 heures. Le lavement baryté est normal.

Une rectoscopie montre un aspect de rectite subaiguë avec granulation, muqueuse saignante à l'écouvillonnage. La biopsie précise qu'il existe une diminution de la sécrétion muqueuse et un aspect de rectite subaiguë modérée.

Les principaux examens de laboratoire faits à cette époque sont les suivants :

Anémie globulaire à 3.200.000, hyperchrome (V.G. = 1,13), macrocytaire (8 /7).

Fer sérique normal.

Electrophorèse : hypergammaglobulinémie à 30,7 %.

Chimisme gastrique : achlorhydrie totale sous histamine.

Sécrétion pancréatique externe :

Volume total : 42,3 ml.

Activité lipasique : 2,95.

Activité trypsique : 4,23.

Stéatorrhée : 3 examens ont donné les 3 chiffres suivants : 4,60 ; 2,14 ; 19,04. La répartition des graisses étant égale entre les savons, les acides gras et les graisses neutres.

1964. La malade est réhospitalisée pour une recrudescence des manifestations articulaires atteignant les genoux, les chevilles avec phénomènes inflammatoires et état sub-fébrile à 38°.

De plus depuis décembre 63, elle présente des troubles neurologiques de type polynévrétique, comprenant essentiellement une atteinte sensitive subjective (paresthésie et fourmillement des jambes, douleurs à type de crampes dans les mollets) et objective (hypoesthésie en chaussettes et en gants), des troubles de la sensibilité profonde. Il s'y associe un déficit moteur global prédominant aux membres inférieurs dans le même territoire et une aréflexie tendineuse étendue. Il s'agit donc d'une atteinte polynévrétique sensivo-motrice à forme quadriplégique. On note de plus un ptosis de l'oeil droit qui peut être d'origine congénitale ou dû à une atteinte parétique de la IIIe paire. Il est également noté que la dilatation pupillaire est plus rapide à droite.

Les principaux examens de laboratoire faits à ce moment sont les suivants :

Ponction lombaire : L.C.R. normal.
Hyperglycémie provoquée : flèche initiale
en 1/4 heure à 1,61 g. pour mille
en 1/2 heure à 2,64 g. pour mille

pour un chiffre initial de 0,90 (ceci sous Cortancyl).

Courbe de sérotoninémie plate.

Stéatorrhées normales.

Electrophorèse : hypogammaglobulinémie à 6,6 %.

Biopsie musculaire : discrète myosite interstitielle.

2 - Hospitalisation à l'Hôpital d'Elbeuf.

Le 9 novembre 1964, Mademoiselle B. entre dans le service du Docteur Lutier à l'Hôpital d'Elbeuf.

Son état général s'est aggravé depuis quelques mois. Elle a maigri de 14 kg. depuis décembre dernier. Elle est très anorexique et très asthénique. Elle présente une pâleur modérée.

Nous décrivons chez elle :

A - Syndrome de Gougerot-Sjögren

L'examen oculaire montre un tarissement complet de la sécrétion lacrymale : la malade ne pleure plus jamais ; une sécheresse des conjonctives avec clignement fréquent des paupières, un regard un peu atone, des brûlures oculaires fréquentes, une photophobie, une blépharite modérée, un aspect congestif des conjonctives à gauche.

L'examen stomatologique montre un aspect rouge vernissé des muqueuses buccales et de la langue ; une absence totale de dents (les dents ont commencé à se carier aux environs de 1939-40). On note des enduits pultacés adhérant aux muqueuses. Les lèvres sont sèches, rouges, vernissées avec ragades aux commissures. Les parotides ne sont pas gonflées.
Elles sont même plutôt atrophiques, ainsi que les sub linguales. La malade a des sensations de brûlures buccales fréquentes. Elle a une impression de langue de bois et son élocution est souvent gênée quand elle est prolongée. La mastication est rendue difficile du fait de l'absence de dents et de salivation.

L'examen du nez montre une rhinite atrophique sans croûtes ni fétidité : il y a atrophie des cornets inférieurs entraînant un élargissement des fosses nasales qui permet d'apercevoir une muqueuse de la paroi postérieure du cavum, sèche et tapissée de sécrétions desséchées peu abondantes.

Il n'y a pas de signes de bronchite ni de signes pulmonaires. La malade signale un enrouement intermittent.

Les sécrétions sudorales cutanées ont pratiquement disparu, même au niveau des aisselles.

Il y a une disparition de la pillosité des aisselles et du pubis. La perte des cheveux est assez conséquente, surtout dans la région frontale. Les ongles ont un aspect normal.

Sur le plan digestif, la malade a des digestions lentes, des ballonnements épigastriques avec crampes parfois. Elle ne vomit pas. Elle n'a pas de diarrhées, mais a au contraire tendance à la constipation. La tentative d'avoir du suc gastrique par histamine a été impossible à 2 reprises.

Au point de vue articulaire, on ne note pas de déformations. La mobilité des articulations est normale sauf celle de la cheville gauche qui présente une poussée inflammatoire. La cheville gauche présente un empâtement avec poussée douloureuse, chaleur locale augmentée, sans modification des téguments. La mobilité est un peu diminuée dans les mouvements de latéralité mais la flexion-extension est sub-normale. La cheville droite et les genoux sont un peu douloureux également.

B - Syndrome neurologique réalisant une paraplégie.

Au niveau des membres inférieurs, on note une diminution de la force de flexion et d'extension des orteils sur l'avant-pied et du pied sur la jambe. La force d'extension des jambes sur les cuisses est un peu diminuée, la force de flexion des jambes sur les cuisses est très diminuée. La station debout est possible. La malade peut faire quelques pas en se tenant. Elle marche à petits pas en steppant des deux côtés.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis.

La malade se plaint de fourmillements au niveau des pieds et des chevilles, de crampes au niveau des mollets. La pression des mollets est douloureuse. A la marche la malade ne peut distinguer la nature du sol.

On note une anesthésie presque totale à la piqûre au niveau des deux pieds, et une hypoesthésie du tiers inférieur des jambes.

La sensibilité au chaud et au froid existe, mais la discrimination est difficile.

Le sens de position des gros orteils est légèrement perturbé.

La sensibilité osseuse au diapason est très diminuée aux pieds et au tiers inférieur des jambes.

On note une amyotrophie importante au niveau des loges antéro-externes et postérieures des deux jambes ; une amyotrophie également des cuisses portant surtout sur les quadriceps.

La palpation des muscles n'est pas anormale : il n'y a pas d'impression d'empâtement.

Au niveau des membres supérieurs on note une diminution globale de la force musculaire ; la malade a des difficultés pour saisir les objets, pous ôter sa chemise.

Les réflexes tricipitaux, bicipitaux, stylo-radiaux et cubito-pronateurs sont abolis.

La malade se plaint de fourmillements au niveau des doigts, mais pas de douleurs au niveau des avant-bras.

Il y a une hypoesthésie au tact et à la piqûre au niveau des doigts, une diminution de la sensibilité osseuse au diapason au niveau des mains.

Il y a une atrophie globale des muscles des membres supérieurs, y compris les muscles scapulaires.

Il n'y a aucun signe cérébelleux.

Il existe un ptosis bilatéral. Pas de diplopie, ni strabisme.

Il faut noter, enfin, un refroidissement des extrémités. Les pieds sont souvent froids, parfois marbrés et cyanosés. Depuis un an, la malade se plaint d'avoir souvent les doigts froids, sans phénomènes syncopaux nets.

C - Evolution

Au cours des semaines suivantes, la malade se cachectise assez rapidement.

Les diarrhées sont réapparues, souvent accompagnées de douleurs abdominales, parfois de signes de rectite.

La malade se plaint également de douleurs épigastriques à type de crampes.

L'anorexie s'aggrave, ainsi que l'anémie.

Au début de janvier 1965 : apparition d'une phlébite de la jambe droite.

Puis apparaissent sur les 4 membres des pétéchies et des taches purpuriques.

Les signes neurologiques et articulaires sont les mêmes jusqu'à la mort qui survient le 7 janvier.

D - Autopsie

Macroscopiquement, on trouve au niveau du côlon descendant et du sigmoïde une muqueuse très anormalement vascularisée, congestive avec des suffusions hémorragiques. Ces modifications sont retrouvées au niveau du rectum et de l'estomac, mais à un degré moindre. Au niveau du poumon droit on trouve une lésion du lobe supérieur paraissant calcifiée.

Etude histologique des viscères.

Les muscles biceps et jumeaux ont des lésions artériolaires caractérisées par une nécrose fibrinoïde de la média, un épaississement de l'intima et un infiltrat inflammatoire adventiel épais polymorphe constitué par des cellules rondes, des polynucléaires, quelques plasmocytes. Ces éléments ont tendance à infiltrer les parois des vaisseaux. Ce sont des lésions caractéristiques de péri-artérite noueuse. Les lésions musculaires sont segmentaires sur les coupes longitudinales et en mosaïque sur les coupes transversales : sur une portion de leur longueur les fibres s'atrophient brusquement, les noyaux ont tendance à occuper le centre de la fibre, le cytoplasme perd sa striation et de place en place il devient franchement nécrotique et vacuolisé. Si on a la chance de pouvoir suivre les fibres sur une grande longueur, après ce segment dégénéré, elles reprennent un calibre et des caractères normaux. Sur les coupes transversales, l'inégalité de calibre des fibres est flagrante : là aussi quelques noyaux occupent une position centrale et deviennent boursouflés à contours irréguliers.

Les lésions nerveuses ont été étudiées sur des fragments de sciatique et de sciatique poplité externe. Les lésions sont dans l'ensemble discrètes et inégalement réparties dans les fascicules. Elles consistent en une inhibition oedémateuse et en une dégénérescence segmentaire d'intensité inégale souvent fruste qui apparaît sur les coupes colorées par le noir soudan B comme une démyélinisation d'un nombre plus ou moins important de fibres. Dans l'interstitium on trouve quelques macrophages chargés de graisse qui s'accumulent autour de certains vaisseaux. Ces lésions paraissent secondaires à des lésions vasculaires très fréquentes dans la gaine des nerfs ; elles n'ont pas la pureté des lésions musculaires mais néanmoins elles s'en rapprochent fortement. Elles semblent plus anciennes car on ne retrouve pas la belle nécrose fibrinoïde pariétale, mais une fibrose qui épaissit considérablement l'intima et réduit la lumière vasculaire

au 1/10e de sa valeur environ. Par contre, l'infiltrat inflammatoire adventiel persiste, fait de lymphocytes, de plasmocytes et de quelques rares polynucléaires. Les vaisseaux plus petits artérioles ou veinules ont également des infiltrats adventiels et quelquefois des thromboses jeunes en voie de colonisation par des fibroblastes.

Examen des autres viscères :

Il n'y a dans aucun des autres viscères de lésions de péri-artérite noueuse mais seulement dans la musculeuse digestive à divers niveaux des infiltrats inflammatoires péri-vasculaires.

Le foie a une stase centro lobulaire des foies cardiaques.

L'un des poumons a des lésions des artérioles pulmonaires, caractérisées par une endartérite plus ou moins oblitérante et en un endroit par une thrombose pariétale assez ancienne recouverte par un endothèle néoformé. Mais ce ne sont pas là les lésions typiques de P.A.N. Par ailleurs l'un des poumons a une tuberculose ulcéro-caséeuse.

Le coeur est normal.

E - Examens parachimiques. (Voir tableau page suivante).

	novembre 64	janvier 65
Urée :	0,31 g.	0,38 g.
V. S. :	35-69	24-51
Glycémie :	0,76 g.	
Numération : globules rouges	3.600.000	2.800.000
globules blancs	7.100	10.000
plaquettes	38.000	120.830
Réticulocytes :	0,8 %	4,3 %
Hématocrite :	32 %	25 %
Valeur globulaire :	0,97	0,88
Résistance globulaire :		
Hémolyse initiale :	4,5	
Hémolyse totale :	3	
Volume globulaire moyen :	93 μ^3	
Diamètre moyen des hématies :	6,8 μ	
Transaminases G. P. :	12,42 UF.	
G. O. :	12,4O UF.	
Cholinestérases sériques :	17 %	
Tests de floculation :		
Mac Lagan :	5 UV.	
Kunkel γ :	14 UV.	
Kunkel lipides :	27 UV.	
Gros :	2,5	
Ducci :	Négatif	
Burstein :	38 UV.	
β lipo-protéines	4,47 g. /l.	
Protides totaux :	43 g. /l.	28 g. /l.
Sérine :	28 g. /l.	20 g. /l.
Globulines :	15 g. /l.	8 g. /l.
Rapport S/G. :	1,70	2,40
Fer sérique :	64 γ /l.	
Bilirubine directe :	0	
indirecte :	8 mg. /l.	
Bilan électrolytique :		
Delta cryoscopique :	- 0°58	- 0°53
Chlore :	3,96 g. /l.	3,48 g. /l.
Sodium :	3,32 g. /l.	3,06 g. /l.
Potassium :	152 mg. /l.	146,5 mg. /l.
Réserve alcaline :	33,47 V.	33,83 V.
δ brute et corrigée :	63 et 56	68 et 63
Milli Equivalents totaux	315	284
Hamburger : hématies	1.980	2.880
leucocytes	15.840	10.800
Calciurie :	23,4 mg. /24 h.	52,5 mg. /24 h.
Créatinurie :	0,42 g. /24 h.	
Créatinurie :	0,13 g. /24 h.	
17 cétostéroïdes urinaires :	0,15 mg. /24 h.	
17 OH corticoïdes urinaires :	3,4 mg. /24 h.	
F. S. H. :	supérieur à 6 U. Souris	
Test au latex :	+ au 1/20e	
Test de Waaler-Rose :	+ au 1/256e	
Recherche des cellules d'Hargraves :	Négative	
Recherche de cryoglobuline :	Positive	Positive
Electrophorèse :		
Albumine	58 %	
Globulines $\alpha 1$	5,9 %	
$\alpha 2$	18,2 %	
β	15,9 %	
γ	2,6 %	

Autres examens :

Biopsie musculaire : discrète myosite interstitielle. Pas d'image neurogène.

Electromyogramme : tracé en faveur d'un syndrome de myosite.

Radiographie d'estomac : dans la région angulaire de la petite courbure, on note une mauvaise imprégnation qui évoque une image lacunaire.

Radiographie pulmonaire : coeur de volume normal, aorte un peu déroulée, infiltrat dans la région scapulaire droite, assez limité.

Electrocardiogramme : modification des ondes P évoquant une hypertrophie auriculaire droite. Tachycardie sinusale. Troubles de la repolarisation en VF. et précordiales gauches.

oOo

V - DISCUSSION DE L'OBSERVATION

L'histoire de notre malade est donc celle d'une femme qui présentait un syndrome de Gougerot-Sjögren depuis de nombreuses années, syndrome accompagné de manifestations articulaires et chez qui sont apparus secondairement des signes neurologiques. Ces signes neurologiques se sont avérés, à l'autopsie, être en rapport avec une péri-artérite noueuse.

1 - Polyarthrite chronique Evolutive

Chez cette malade la Polyarthrite chronique évolutive était probable : en effet, bien que les atteintes articulaires soient restées relativement discrètes et aient été peu évolutives, le test au latex était positif au 1/20e et le test de Waaler-Rose positif au 1/256.

2 - La Péri-artérite Noueuse

La péri Artérite Noueuse a été une découverte d'autopsie. Il était difficile en effet d'en faire la preuve par la clinique, car l'atteinte était uniquement nerveuse : les manifestations cutanéo-muqueuses étaient absentes ; il n'y avait aucune atteinte rénale. Les manifestations nerveuses de polynévrites pouvaient d'ailleurs chez cette malade être expliquées par un autre mécanisme que celui de la P.A.N.

Elles pouvaient être dues à une avitaminose B., secondaire à la cachexie de la malade, mais celle-ci avait reçu un traitement vitaminique qui ne lui avait fait aucun bien. Elles pouvaient aussi être mises sur le compte de la cryoglobulinémie découverte chez cette malade. Garcin a en effet décrit des polynévrites chez des malades dont le sérum contenait une cryoglobuline. Mais en général dans ces cas la polynévrite était accompagnée d'un syndrome de Raynaud ce qui n'était pas très net chez notre malade.

La tachycardie et les troubles de la repolarisation à l'E.C.G. peuvent être mis à posteriori sur le compte de la P.A.N., de même que les douleurs abdominales vives survenues au cours des derniers jours de la malade. Sur le plan biologique, l'augmentation des alpha 2 globulines à 18,2 %, entre peut-être dans le cadre de la P.A.N. Les biopsies musculaires n'avaient pas été concluantes, ne montrant qu'une légère myosite. Par contre la polynévrite atteignant les 4 membres entre bien dans le cadre de la maladie, de même que le ptosis bilatéral car les paires crâniennes peuvent être atteintes individuellement dans le P.A.N.

3 - A quoi peut-on attribuer l'effondrement des gamma-globulines ?

Le taux des gamma-globulines est passé successivement de 30,7 % en juin 1963 à 6,6 % en avril 1964 et à 2,6 % en novembre 1964.

Un dosage semi quantitatif des gamma-globulines effectué au centre de recherche Georges Hayem, montrait que c'était la fraction γ G. des gamma-globulines qui était effondrée alors que les fractions γ A et γ M avaient des taux sensiblement normaux.

Il faut noter de plus que le taux des protides totaux de la maladie était également effondré, puisqu'il variait entre 45 et 28 g./l. Cet effondrement des protides de la malade peut très bien être expliqué par les diarrhées fréquentes et chroniques que la malade accusait depuis des années, diarrhées probablement dues à un déficit pancréatique (déficit que l'on rencontre parfois dans le syndrome de Sjögren). Il est donc probable que la dépression des gamma-globulines n'est qu'un reflet de la dépression des protides totaux. En outre, comme il n'y avait que la fraction γ G des gamma-globulines à être effondrée, il est permis de penser qu'il y avait au contraire un taux relativement élevé des γ A et des γ M globulines et que ces fractions γ A et γ M continuaient à être produites en quantité supérieure à la normale.

4 - Que penser du purpura et de la phlébite survenus peu de temps avant l'exitus ?

Le purpura peut être expliqué par le fait que l'on a découvert dans le sérum de notre malade une cryoglobuline à un taux relativement faible.

Les cryoglobulines sont des globulines qui précipitent à froid. L'ultracentrifugation et l'immuno-électrophorèse précisent qu'il s'agit soit de gamma-globulines normales ou anormales, soit de γ2 M. globulines. La cryoglobulinémie est généralement secondaire à une autre dysprotidémie.

Au cours d'un séjour au froid, ces cryoglobulines précipitent dans les vaisseaux et provoquent des purpuras cutanéo-muqueux, des marbrures, un syndrome de Raynaud, des ulcérations gangréneuses des extrémités.

Le fait que notre malade n'a certainement pas été exposée au froid et n'a présenté aucun phénomène syncopal des extrémités au moment où est apparu le purpura, nous fait rejeter la cryoglobulinémie comme cause de son purpura.

Une autre hypothèse est que ce purpura serait un purpura hyperglobulinémique de Waldenström.

Cette maladie a en effet été fréquemment vue associée au syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans ce syndrome il existe un conflit immunologique dans lequel les anticorps sont, pour Lindenboom, des anticorps anti-vasculaires qui provoquent une fragilité capillaire, ou, pour Fleichmajeur, des anticorps anti-érythrocytaires qui provoquent d'une part une hémolyse d'où l'anémie fréquemment rencontrée et d'autre part une hémagglutination avec thrombose intra-capillaire et purpura.

Il est intéressant de noter qu'au moment de l'apparition de son purpura et de sa phlébite nous avions vu l'anémie de notre malade s'aggraver et la réticulocytose augmenter de 0,8 % à 4,3 %.

Ceci n'est qu'une hypothèse, mais il n'est pas impossible que notre malade ait eu un purpura hyperglobulinémique de Waldenström, la phlébite étant dans ce cas peut-être due à une hémagglutination particulièrement massive provoquant une thrombose veineuse.

oOo

VI - LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN DANS LE CADRE DES MALADIES DITES DU COLLAGENE

Le syndrome de Sjögren et la P.C.E. semblent avoir débuté à peu près simultanément.

Pour Holm, il y a de bonnes raisons de croire que la polyarthrite chronique évolutive est importante en tant que facteur étiologique dans l'apparition du syndrome de Sjögren.

Pour Sjögren lui-même, l'arthrite appartient au syndrome, mais il n'y a aucune relation causale entre les syndromes articulaires et les autres symptômes ; tous les symptômes sont l'expression d'un fond commun de la maladie.

Pour Jones, la P.C.E. est une conséquence du syndrome de Sjögren.

Plus récemment Dustin, rejoignant la conception de Sjögren, semble considérer que le Syndrome de Sjögren fait partie intégrante de la P.C.E., et que, au même titre que le syndrome de Felty ou le syndrome de Reiter, il constitue avec le syndrome articulaire, une variante de polyarthrite chronique évolutive.

La fréquence croissante avec laquelle le syndrome de Sjögren se trouve associé avec une ou plusieurs des maladies du collagène, crée un support à son inclusion dans ce groupe. Dans un cas de syndrome de Sjögren rapporté par Cardell et Gurling, des observations d'autopsie, comprenaient des lésions vasculaires typiques de péri-artérite noueuse. Ramage et Kinneau ont rapporté un syndrome de Sjögren associé avec une péri-artérite noueuse, un lupus érythémateux disséminé et une sclérodermie. Sokoloff et Bunim mentionnent chez une malade

atteinte d'un syndrome de Sjögren, avoir trouvé à la biopsie d'un muscle, des modifications artérielles typiques de la péri-artérite noueuse. Littler publia un cas de syndrome de Sjögren combiné avec un syndrome de Felty, une arthrite rhumatoïde et une maladie cardiaque rhumatismale. Bousser, Christol et Zittoum ont publié 2 cas, venant s'ajouter à 15 cas antérieurs de syndrome de Gougerot-Sjögren associés à un purpura hyper-globulinémique de Waldenström. Urbain et Caroli ont décrit l'association du syndrome avec une cirrhose ; Mac-Kay l'association avec une hépatite lupoïde. Le syndrome de Sjögren a été vu associé également à la thyroïdite d'Hashimoto. Enfin il s'accompagne souvent d'un syndrome de Raynaud.

Au total le syndrome de Gougerot-Sjögren peut s'associer à n'importe quelle maladie entrant dans le groupe des maladies du collagène et dans ces diverses associations la polyarthrite chronique évolutive est loin d'être toujours présente de façon nette. Par conséquent, il est assez difficile de voir dans la P.C.E., le syndrome causal du Gougerot-Sjögren et il est plus logique de penser que au même titre que les autres maladies du collagène, la P.C.E. est secondaire au syndrome de Sjögren.

Les manifestations de la P.A.N. chez notre malade ont débuté de nombreuses années après l'apparition du syndrome de Sjögren et du syndrome articulaire, ce qui laisse supposer que la P.A.N. est secondaire à l'un de ces deux syndromes ou aux deux à la fois s'ils ne font qu'une seule maladie.

Il a été décrit, comme nous l'avons vu plus haut, des péri-artérites noueuses associées à un syndrome de Sjögren sans P.C.E. Il est donc possible que la P.A.N. soit secondaire au syndrome de Sjögren.

Mais il a été aussi décrit de nombreux cas de P.C.E. se compliquant de manifestations artéritiques. Cruischshank, dans une série de 72 cas d'arthrite rhumatoïde qui furent autopsiés, nota l'évidence d'une artérite dans 18 cas. Les lésions étaient vues principalement dans le coeur, dans les nerfs périphériques, dans les muscles. La revue de 52 cas de P.C.E. étudiés post-morten par Kemper, Baggenstoes et Slocumb, révèla l'existence d'une artérite dans 12 cas. Le fait que l'artérite vue dans la P.C.E. peut être distinguée des autres types d'artérites est incertain. Cruisckshank avait émis l'opinion que les lésions artérielles de la P.C.E. différaient à plusieurs égards des autres types d'artérites, à savoir, la participation viscérale peu fréquente, la distribution anatomique différente. Mais d'un autre côté, Ball a décrit 4 malades atteints d'une P.C.E.

typique, chez qui, à l'autopsie, on décela une péri-artérite noueuse atteignant plusieurs viscères, et un malade atteint cliniquement d'une péri-artérite noueuse qui, à l'autopsie, présentait des modifications articulaires typiques de la P.C.E., indépendamment des modifications artérielles. Il pensa que la distribution, la fréquence et la morphologie des lésions artérielles dans la P.C.E. sont variables, se situant entre une légère artérite indéterminée et une classique P.A.N. Certains auteurs ont pensé que les modifications artéritiques survenant chez des malades atteints de P.C.E. étaient dues à des traitements corticoïdes trop prolongés. L'observation de sujets porteurs d'une P.C.E., n'ayant jamais reçu de corticoïdes et ayant tout de même développé des lésions artéritiques, va à l'encontre de cette hypothèse.

Par conséquent la péri-artérite noueuse peut être secondaire au Syndrome de Sjögren aussi bien qu'à la Poly-arthrite chronique évolutive.

oOo

VII - LES DONNEES IMMUNOLOGIQUES DU PROBLEME

En 1958, Jones recherche et trouve dans le sérum de malades atteints de kérato conjonctivité sèche, la présence d'anticorps anti-glandes lacrymales et salivaires. Pour ce faire, il utilisait la technique de diffusion sur gélose d'Ortcherlong, et, mettant en présence les sérums pathologiques avec les extraits salins d'organes prélevés sur le cadavre frais, il observe chez 2 malades sur 4 (et précisément ceux qui présentaient une hyper gamma-globulinémie) des traits de précipitation caractéristiques.

Selon Jones on peut résumer la pathogénie du syndrome de Gougerot-Sjögren, comme suit :

Une lésion, virale ou autre, du parenchyme glandulaire, entraîne la sécrétion d'une substance qui, entrant en contact avec le tissu lymphoïde interstitiel, se comporte comme un auto-antigène et crée des auto-anticorps. Ces derniers sont nocifs pour les glandes salivaires, lacrymales et autres glandes exocrines de l'organisme. Le taux élevé de gamma-globulines reflète le haut niveau des anticorps circulant durant la phase immunologiquement active de destruction glandulaire. Plus tard, quand l'épithélium sécrétoire est détruit, la production d'antigène cesse et le taux des gamma-globulines diminue.

Des travaux récents ont montré que dans le sérum des malades atteints de lupus érythémateux disséminé, il existe toute une série d'anticorps réagissant avec différents constituants nucléaires de la cellule. Ces anticorps sont décelés par diverses techniques immunologiques.

Ils ont toutes les propriétés des gamma-globulines et en particulier leur structure antigénique. Ces anticorps sont dits anticorps anti-nucléaires.

Ils appartiennent aux différentes catégories immunologiques (γ G, γ M, γ A, et β 1 A/C globulines). Les 2 sortes principales d'anticorps anti-nucléaires sont les anticorps anti DNA. (acide désoxyribonucléïque) et les anticorps anti DNP (acide désoxyribonucléoprotéines). Il a été prouvé que le phénomène L.E. est bien de nature immunologique et non de nature enzymatique, comme on l'avait pensé naguère. Le ou les facteurs L.E. font partie des anticorps anti-nucléoprotéines.

Les travaux de Seligmann ont montré que dans le L.E.D., les réactions sont loin d'être toujours positives avec le DNA. ; elles sont presque toujours positives avec le DNP. ; elles sont toujours positives par la technique d'immunofluorescence.

Mais il n'y a pas que dans le L.E.D. que l'on a mis en évidence des anticorps-antinucléaires. Dans la P.C.E. ils ont été observés assez souvent (44 % des cas). Dans la sclérodermie, on les trouve très souvent (75 % des cas).

Dans les polymyosites et les dermatomyosites, les réactions sont positives dans 29 % des cas. Dans la P.A.N. elles sont relativement rares (17 %).

Chez 16 malades atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, Seligmann a trouvé des anticorps anti-nucléaires chez 6 d'entre eux. Quatre de ces malades associaient au syndrome de Sjögren des signes de sclérodermie ou de P.C.E.

En général, dans les maladies autre que le L.E.D., les réactions par l'immuno-fluorescence sont assez faibles, variant entre 1/10e et 1/100e.

Chez la malade dont nous avons raconté l'histoire ci-dessus, une recherche d'anticorps anti-nucléaires avait été effectuée au centre de recherches de Georges Hayem. Elle avait donné les résultats suivants :

- la recherche des anticorps anti-DNA était négative
- la recherche des anticorps anti DNP était négative
- la recherche des anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence était positive jusqu'à la dilution du 1/10e et négative à la dilution du 1/100e.

Cet examen avait été pratiqué à un moment où les gamma-globulines de notre malade étaient effondrées. Un dosage semi-quantitatif de ces gamma-globulines montrait un effondrement des γ G globulines alors que les taux des γ A et des γ M globulines étaient normaux. Ceci laisse donc présager que les anticorps anti-nucléaires décelés appartenaient aux fractions γ A et γ M.

On peut penser que les anticorps anti-glandes lacrymales et salivaires découverts par Jones correspondent à ces anticorps anti-nucléaires et que par quelque processus de mutation ou déviation immunologique ces anticorps anti-nucléaires, agissant au début contre les tissus glandulaires, deviennent nocifs pour les tissus vasculaires et provoquent une P.C.E. ou une P.A.N. : les tissus parenchymateux et provoquent une cirrhose du foie ou une thyroïdite d'Hashimoto ; les capillaires ou les hématies et provoquent un purpura hyperglobulinémique de Waldenström.

Dans le cas qui nous occupe on peut considérer que la maladie a commencé par le syndrome de Gougerot-Sjögren. Les anticorps développés au cours de cette maladie auraient provoqué secondairement une polyarthrite chronique évolutive, une péri-artérite noueuse et un hypothétique purpura hyper-globulinémique de Waldenström.

oOo

VIII - CONCLUSION

Le présent travail rapporte un cas de Syndrome de Gougerot-Sjögren associé à des manifestations de Polyarthrite chronique évolutive et à une Périartérite noueuse vérifiée post-mortem.

La présence d'anticorps anti-nucléaires dans le sérum de notre sujet, montre que nous sommes en présence d'un ensemble de manifestations auto-entretenues, sans que l'on puisse dire de façon précise comment ces manifestations découlent les unes des autres.

Quciqu'il en soit le primum-movens de la maladie reste totalement inconnu. Quel est l'antigène qui provoque la formation des anticorps ? Est-il de nature virale ou infectieuse, est-il de nature biochimique ?

Une des différentes théories pathogéniques du Syndrome de Gougerot-Sjögren qui ont été proposées au cours des années, à savoir la théorie infectieuse, la théorie toxique, la théorie avitaminique, la théorie sympathique et la théorie endocrinienne, peut un jour refaire surface pour expliquer le point de départ de cette maladie auto-entretenue.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Professeur MERKLEN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

1 - FELTEN A. (Von)., REGLI F. et FRICK P. -

Syndrome de Sjögren avec hyper gamma-globulinémie, cryoglobulinémie, purpura et phénomène de Raynaud.
Schweiz. Med. Wschr. 28 décembre 1963, 93, n° 52, 1.847 - 1.851.

2 - RUFFIER, FOURNIE A. et AYROLLES Ch. (Melle). -

Syndrome de Gougerot-Sjögren avec enquête séroimmunologique positive (Maladie de la Clinique Rhumatologique).
Bull. Soc. Franç. Derm. juillet-août 1963. 70, n° 5, 440-441.

3 - ANDERSON J.R., GRAY M.G., BECK J.S. et KINNEAR W.F. -

Auto-anticorps précipitants dans la maladie de Sjögren.
Lancet, 26 août 1961, n° 7, 200, 456-460.

4 - ATTWOOD W. et POSER C.M. -

Complications neurologiques du syndrome de Sjögren.
Neurology, décembre 1961, 11, n° 12, 1.034-1.041.

5 - BOUSSER J., CHRISTOL D. et ZITTOUN R. -

Purpura hyperglobulinémique de Waldenström et syndrome de Sjögren-Gougerot. Deux nouveaux cas.
Sem. Hôp. Paris, 14-20, septembre 1961, 37. n° 52-53, 2.531-2.537, 6 fig.

6 - COSTE F., LAURENT F., BASSET F. et CHOURAKI L. -

Polychondrite, polyarthrite et Syndrome de Gougerot-Sjögren.
Rev. Rhumat., octobre 1961, 28, n° 10, 498-503, 7 fig.

7 - SELIGMANN M. et CANNAT A. -

Les anticorps anti-nucléaires du lupus érythémateux disséminé.
Revue du Praticien. Tome XV, n° 19. juillet 1965. p. 2.533.

8 - AUQUIER L., PELTIER A. et PAOLAGGI J.B. -

La rhumatologie en 1963, 1964, 1965.
Revue du Praticien. Tome XVI. N° 18. juin 1966, p. 2.447-2.448.

9 - DECHAUME M. et LANDENBACK. -

Les bouches sèches.
Revue du Praticien. Tome XIV. N° 21, p. 2.695 à 2.702.

10 - ARON E., VARGUES R., GROUSSIN P. et MICHON J. -

Les agamma et hypogammaglobulinémies.
Presse médicale. 71. N° 54. décembre 1963. p. 2.626-2.627.

11 - HADIDA E. et SAYAG J. -

Purpuras.
Presse médicale. 72. N° 1. Janvier 1964. p. 27 à 32.

12 - HADIDA E. et SAYAG J. -

Péri-artérite noueuse.
Presse Médicale. 72. N° 19. avril 1964. p. 1.133 à 1.137.

13 - KAHN M., MENITT A.D., WOHL M.J. et ORLOFF J. -

Défaut de concentration rénale dans le syndrome de Sjögren.
Ann. of Int. Med., juin 1962 ; 56, n° 6, 883-895.

14 - SHEARN M.A. -

Le syndrome de Sjögren-Mikuliez. Ses rapports avec les affections du tissu conjonctif.
California méd., septembre 1961, 95, n° 3, 159-162.

15 - SJOGREN M. -

Quelques nouvelles recherches sur le syndrome de Sjögren.
Acta Ophth., 1961. n° 4, 619-622.

16 - TUFFANELLI D.L. et WINKELMANN R.K. -

La sclérodermie et ses rapports avec les "collagénoses" : dermato-myosite, lupus érythémateux,
P.C.E. et syndrome de Sjögren (727 cas de sclérodermie - Mayo Clinic).
Am. K. Méd. Se., février 1962. 243. N° 2. 133-146.

17 - BUCHER V.G. et REID L.K. -

Syndrome de Sjögren. Relation d'un cas mortel ayant présenté des lésions pulmonaire et rénales.
Brit. J. Dis. Chest., juillet 1959. 3, n° 3, 237-252.

18 - CARASSO R., DAUSSET J., CATTAN R., AJURIAGUERRA J. HOPPELER A., et ZERAH Ch. -

Anémie hémolytique acquise de l'adulte avec cirrhose atrophique, syndrome nerveux complexe et syndrome de Gougerot-Sjögren. Etude clinique, biologique et anatomique. Déduction pathogénique.
Sem. Hôp. Paris, 10 mars 1952, 28, n° 19, 801-810.

19 - DEBRAY C. HARDOUIN J.P. et LAUMONIER R. -

Les lésions histologiques de la muqueuse gastrique au cours de la maladie de Gougerot-Sjögren. A propos de quatre observations étudiées par gastro-biopsie muqueuse.
Bull. Soc. Franç. Derm., novembre, décembre 1958, n° 5, 568-573.

20 - FOGEL D.H. -

Syndrome de Sjögren associé à un purpura bénin avec hyperglobulinémie.
New England. J. Med., 9 juillet 1959, 261. N° 2, 81-84.

21 - GUICHARD A., HOLLARD D. et FRIES D. -

Syndrome de Gougerot-Sjögren, apparition tardive d'une réticulose maligne des ganglions.
90, n° 19, 719-728.

22 - HARRINGTON A.B. et DERVAR H.A. -

Un cas de maladie de Sjögren avec sclérodermie.
Brit. Med. J., 9 juin 1951. n° 4.718, 1.302-1.303.

23 - JONES B.R. -

Les anticorps précipitant les larmes et la salive dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.
Lancet, 11 octobre 1958, 2, n° 7.050, 773-776.

24 - MARGAN A.D. et RAVEN R.W. -

Syndrome de Sjögren, une maladie générale.
Brit. J. Surg., septembre 1952, 40, n° 160, 154-162.

25 - MUHLER E. -

Syndrome de Sjögren et péri-artérite noueuse.
Münch. méd. Wschr., 10 mars 1961. n° 10, 504-506.

26 - RAFFLE R.B. -

Maladie de Sjögren associée à un syndrome de déficience nutritionnelle.
Brit. Med. J., 24 juin 1950. 1.470-1.471.

27 - REYMOND C. et WILD C., FREI J. et BERAUD T. -

Syndrome de Sjögren et insuffisance des catalyseurs cellulaires.
Schweiz. Med. Wschr., 3 avril 1954. 84. n° 14, 391-393.

28 - SEZE S. de, MORTMANN E., LICHTWITZ A., VERMEIL J. et DENIS A. -

Oeil Sec, bouche sèche et polyarthrite : syndrome dit de Sjögren.
Rev. Rhumat., avril 1947, 14, n° 4, 108-113.

29 - SHEARM M.A. -

Syndrome de Sjögren associé à une sclérodermie.
Ann. of Int. Med., juin 1960. 52. n° 6, 1.352-1.362.

30 - URBAIN et CAROLLI J. -

Syndrome de Sjögren-Gougerot et hépatite subaiguë.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie. décembre 1959, 34, n° 6, 299-308.

31 - DUSTIN. -
Leçons d'anatomie pathologique générale.

32 - SIGUIER. -
Les Maladies vedettes.

oOo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62